



TITLE:

長期血液透析患者の臨床的検討 第2編: 長期血液透析患者の貧血

AUTHOR(S):

大上, 和行

CITATION:

大上, 和行. 長期血液透析患者の臨床的検討 第2編: 長期血液透析患者の貧血. 泌尿器科紀要 1978, 24(6): 453-465

ISSUE DATE:

1978-06

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122226>

RIGHT:

長期血液透析患者の臨床的検討

第2編. 長期血液透析患者の貧血

京都大学医学部附属病院人工腎臓室 (室長: 沢西謙次博士)

大 上 和 行

AN CLINICAL INVESTIGATION ON THE PATIENTS
UNDER THE LONG-TERM HEMODIALYSISPART II. ANEMIA OF THE PATIENTS UNDER
THE LONG-TERM HEMODIALYSIS

Kazuyuki DAIJO

*From the Artificial Kidney Unit, Kyoto University Hospital**(Chief: Dr. K. Sawanishi, M. D.)*

A ferrokinetic study as well as determination of the red blood cell survival and the serum iron were carried out in 20 patients under the long term hemodialysis. Causes of anemia were thus investigated, and managements of anemia were here discussed.

1. As to the ferrokinetic study, plasma iron disappearance rate (PIDT 1/2) was 104 ± 56 min, plasma iron turnover rate (PIT) 0.59 ± 0.26 mg/kg/day, % red cell utilization (%RCU) $89 \pm 12\%$, and red cell iron turnover rate (RIT) 0.53 ± 0.20 mg/kg/day. These are the values within normal range. The red cell survival was shortened (16.7 ± 3.5 days) and the serum iron level was lowered in most of the cases. Three factors; iron deficiency, aplastic and hemolytic are concurrently present but iron deficiency was contributory most frequently.

2. In order to correct iron deficiency anemia, administration per os (210 mg/day) or of intravenous route (80~120 mg/week) of iron was made and both resulted in good response. In administration per os, hematocrit increased from 17.1 to 22.8% in three months whereas in the intravenous route it increased from 17.2% to 26.8% in 7 weeks. The intravenous administration seems to give the prompt and sufficient therapeutic effect.

3. The maintenance dosis of the iron is now 40 to 80 mg per month i.v.

4. As to other adjuvant methods, androgen and anabolic steroid showed certain effects, but elevation of transaminase was found in some of the patients. At the present, epithioandrostanol is recommended because it gives effect on anemia without inducing transaminase elevation.

5. In order to improve anemia, adequate and sufficient dialysis, sufficient intake of protein and the treatments as mentioned above seem to be required. Thus, hematocrit value can be maintained at 25% in average entirely without blood transfusion.

緒 言

腎不全患者の合併症として、また社会復帰を妨げる要因の一つに貧血がある。血液透析を始めた初期の間は、腎不全自体に伴う貧血、浮腫による血液希釈を現

わすヘマトクリットの低下、検査用採血も多く、また透析器への残血などのため貧血は正のためには大量の輸血を要していた。このため血液供給の問題のみでなく、肝炎の発生頻度も高く、問題も大きかった。以後次第に透析機器の改良、高蛋白摂取下に BUN、クレア

チニン値を一定以下にコントロールする、いわゆる適正透析 (adequate dialysis) の概念が導入され、充分なる透析をおこなうとともに、諸種の補助療法をおこなうようになり、そのために輸血量は著減してきた。

当施設においても補助療法として androgen, anabolic steroid の投与、鉄剤投与をおこなってきた。最近では androgen の誘導体である epithioandrostanol の投与も開始し、かなりの効果をみており、現在では、慢性腎不全患者では輸血を必要とせず大体ヘマトクリット値 25~30% を保つことが可能となってきた。

慢性腎不全、とくに血液透析患者の貧血について検索するため、赤血球寿命、鉄代謝 (ferrokinetics) などを測定し現在までの当施設における治療経過の概要を検討し文献的考察をあわせておこなったので報告する。

対象と方法

(1) 対象

当施設において最低 1 年以上の長期血液透析をおこなって臨床的に安定した症例 20 例を対象とした。なお当時はスタンダード・キール・ダイアライザーを主として使用していたので透析時間は週 12~24 時間であり、第 1 編にのべたような灌流液を使用した。

(2) 赤血球寿命の測定

^{51}Cr 標識法 (永井, 1969¹⁾) を利用した。すなわち約 20 ml の血液を採取、20% の ACD 液 (acid citrate dextrose solution) で抗凝固し、これに 100 μCi 相当量の $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ を加え混和し、室温または 37°C 恒温槽にて約 1 時間軽く攪拌しながら incubate する。その後アスコルビン酸約 50 mg を加え血漿中に残っている $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ を 3 価の ^{51}Cr に還元し一部は標準として残し他の全量を静注する。標識赤血球静注後 30 分、24 時間後、2, 3, 4, 5, 7 日後と連日、その後週 2~3 回の割合で 2.0 ml 採血し well type scintillation counter にてその放射活性を測定する。この放射活性が半減するに要する日数、すなわち apparent half survival time を求めた。

(3) 鉄代謝 (ferrokinetics)

Huff ら (1951²⁾) の方法を利用した。すなわち被検者よりヘパリン加血液 10~20 ml を採取し遠心分離し血漿を得る。 ^{59}Fe -ferrous citrate 10~20 μCi を血漿に incubate し 30~40 分間 37°C の恒温槽に置く。次いで一部を標準液として残し、一定量の ^{59}Fe 血漿を被検者に投与する。投与後 5, 10, 30, 60, 120 分に 3~4 ml づつ採血し血球は分離せず保存する。次いで ^{59}Fe 血漿投与直後より、心、脾、肝、骨髓部 (仙骨、

坐骨部) の体表面計測をおこない ^{59}Fe 活性の分布の移動を観察した。投与初日の血漿試料、翌日よりの全血試料を標準試料とともに well type scintillation counter で計測をおこなった。

i) 血漿鉄消失時間 plasma iron disappearance rate (PIDT 1/2)

0 時間の血漿 ^{59}Fe 活性が 50% に減少するまでの時間を PIDT 1/2 で表わす。

ii) 血漿鉄交代率 plasma iron turnover rate (DIT)

$$\text{PIT} = \lambda (\text{日}) \times \text{血漿鉄} (\text{mg}) \times \frac{1}{\text{体重} (\text{kg})} \\ = \frac{0.693 \times \text{血漿鉄} (\text{mg/ml}) \times \text{循環血液量} (\text{ml})}{\text{PIDT } 1/2 \times \text{体重} (\text{kg})}$$

iii) 赤血球鉄利用率 % red cell utilization (%RCU)

$$\% \text{RCU} = \frac{\text{血漿 } 1 \text{ ml 中 } ^{59}\text{Fe} \text{ 活性} \times \text{循環血液量} (\text{ml})}{\text{投与 } ^{59}\text{Fe} \text{ 総量}} \times 100$$

iv) 赤血球鉄交代率 red cell iron turnover rate (RIT)

$$\text{RIT} = \text{PIT} \times \% \text{RCU}$$

v) 体表計測

シンチレーション・ディテクターを直接被検者の皮膚上に当てて体内の ^{59}Fe の動向をみる。通常心臓部 (血液中の ^{59}Fe 活性)、肝臓部、脾臓部および骨髓部 (通常坐骨、仙骨部を用いる) の方向にディテクターを当て ^{59}Fe 血漿投与後連続的に計測する。各臓器実質における ^{59}Fe 活性の消長は全ての体表計測値の物理的減衰による補正をしたのち

$$L_{\text{net } t} = L_t - L_0 \times \frac{H_t}{H_0} \text{ で表わす。}$$

L_t : t 時間または t 日における臓器上の計測値

L_0 : 0 時間における計測値

H_0 : 0 時間における心臓部の計測値

H_t : t 時間または t 日における心臓部の計測値

(4) 鉄吸収試験

上述の 20 例の内 8 例に対し ^{59}Fe 経口投与をおこなう全身 human counter を用い ^{59}Fe 投与直後の全身放射活性を投与全量とし吸収されずに ^{59}Fe が糞便として排泄された時期の全身放射活性を吸収量とし鉄吸収率を算出した。

(5) 血清鉄、鉄結合能の測定

レゾマット・Fe 法 (刈米ら, 1973³⁾) により血清鉄、鉄結合能を測定した。

(6) Androgen, anabolic steroid 剤の投与

以前にも報告した (伊藤ら, 1973^{4,5)}) ごとく androgen として testosterone (Testoviron-depot®) 100 mg

を週2回6カ月間投与するかまたは、anabolic steroidとして methenolone enanthate (Primobolan-depot®) 100 mg を週1～2回4カ月間投与した。

最近では androgen の一種である epithioandrostanol (Thiodrol®) を使用し週1～2回 10 mg 投与をおこなった。

(7) 鉄剤の投与

鉄代謝の結果、鉄欠乏性因子が加味されている患者に対し鉄剤の経口投与 (Fero-gradumet®) を1日量 210 mg を3カ月連日投与した。また1975年以後は鉄剤の静脈内投与 (Blutal®) をおこなった。これは血液透析終了時に1アンプル (鉄剤として 40 mg) すなわち 80～120 mg/week を静注し5～7週間の投与をおこなった。

成 績

(1) 赤血球寿命

成績を Table 1 に示すが20例の透析患者の赤血球寿命は最長23日、最短は9.5日であり平均すれば16.7±3.5日で正常の25～37日に比し著明に短縮している。

(2) 鉄代謝 (ferrokinetics)

Table 2 に PIDT 1/2, PIT, %RCU, RIT の結果を示す。鉄欠乏性貧血では PIDT 1/2 が短縮し %RCU は100%であることが特徴とされ、再生不良性貧血では PIDT 1/2 の延長, PIT の減少, %RCU の低下 RIT の減少を特徴とし、溶血性貧血では PIDT 1/2 の短縮, %RCU の低下, RIT の増加が特徴とされ

Table 1. ⁵¹Cr half time of RBC in RDT patients.

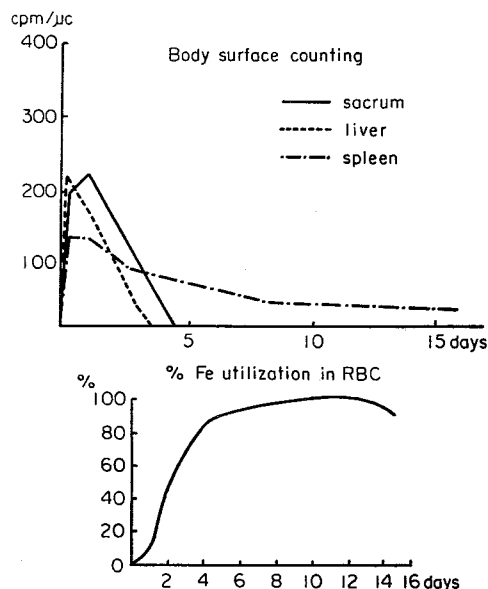
Case	Half of time (days)
1	9.5
2	18
3	17
4	16
5	23
6	15
7	15
8	14
9	24
10	13
11	20
12	17.5
13	19
14	17.5
15	18
16	19
17	17
18	16
19	11.5
20	14
Mean±S.D.	16.7±3.5
Normal	25～37

ている。

われわれの成績では PIDT 1/2 (正常値60～120分) は平均 104±56分 (36～216分), PIT (正常値 0.4～

Table 2. Ferrokinetic study of RDT patients.

Case	PIDT 1/2 (min.)	PIT (mg/kg/day)	%RCU (%)	RIT (mg/kg/day)
1	41	1.22	78	0.95
2	204	0.69	62	0.43
3	106	0.46	100	0.46
4	84	0.51	100	0.51
5	166	0.33	98	0.32
6	70	0.82	96	0.78
7	117	0.68	75	0.51
8	41	0.63	100	0.63
9	65	0.75	100	0.75
10	100	0.36	86	0.30
11	216	0.42	73	0.30
12	88	0.49	100	0.49
13	184	0.43	86	0.35
14	140	0.45	100	0.45
15	124	0.54	81	0.44
16	96	0.80	90	0.72
17	132	0.28	97	0.27
18	36	0.48	100	0.48
19	41	1.14	73	0.83
20	36	0.78	91	0.70
Mean±S.D.	104±56	0.59±0.26	89±12	0.53±0.20
Normal	60-120	0.4-0.9	80-100	0.3-0.9



Plasma iron disappearance $T_{1/2}$	41/min
Plasma iron turnover rate	0.63 mg/kg/day
% RBC utilization	100%
Red cell iron turnover rate	0.63 mg/kg/day
Serum iron	38 μg/dl
Unsaturated iron binding capacity	363 μg/dl
Transferrin saturation	9%

Fig. 1. Ferrokinetics pattern (case 8).

0.9 mg/kg/day) は平均 0.59 ± 0.26 mg/kg/day (0.28 ~ 1.22 mg/kg/day), %RCU (正常値80~100%) は平均 $89 \pm 12\%$ (62~100%), RIT (正常値 0.3~0.9 mg/kg/day) は平均 0.53 ± 0.20 mg/kg/day (0.27~0.95 mg/kg/day) と大体 平均値は 正常 範囲内にあり, 鉄欠乏性, 再生不良性, 溶血性の3つの要素が混在していることになり明確に区別することは難しい. しかし過半数の症例は鉄欠乏性の要素の強い貧血である.

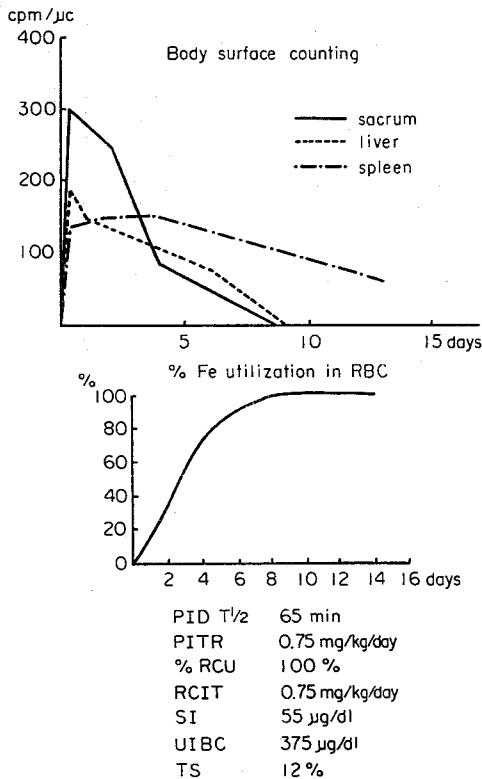


Fig. 2. Ferrokinetics pattern (case 9).

体表計測の結果は全例共に大体同じ型を呈し ^{59}Fe の大部分は先ず骨髓部に取り込まれその後循環赤血球内に出て, 肝臓, 脾臓などの網内系には大量長期には取り込まれない.

代表的な ferrokinetics pattern として Case 8, 9 を Fig. 1, 2 に示した.

(3) 鉄吸収試験

Fig. 3 に透析患者8例の全身 ^{59}Fe 放射能活性を数週間全身 human counter で測定した結果を示すが, 8例の内6例は正常よりも鉄吸収の低下を認めた. すなわち正常では30日で98%以上の放射能活性が残存するが6例は92.5~96.5%とやや低下していた.

(4) 血清鉄, 鉄結合能の測定

Table 3. UIBC and SI in RDT patients.

Case	UIBC ($\mu\text{g/dl}$)	SI ($\mu\text{g/dl}$)	TIBC ($\mu\text{g/dl}$)	Ht (%)	Transferrin saturation (%)
1	337	40	377	15.0	10
2	41	214	255	23.0	83
3	376	48	424	14.0	11
4	231	99	330	18.5	30
5	198	62	240	35.0	26
6	327	47	374	14.0	12
7	279	40	319	20.0	12
8	56	143	199	29.0	72
9	317	18	335	9.5	5
10	379	55	434	15.0	12
11	217	70	287	20.0	24
12	30	228	258	19.0	88
13	317	39	356	12.0	11
14	411	57	468	15.0	12
15	85	156	241	25.5	64
16	200	89	289	21.0	30
17	226	63	289	24.0	21
18	169	56	225	14.0	24
19	222	51	273	14.5	18
20	152	51	203	17.0	25
Mean \pm SD. 228 \pm 115 81 \pm 59 306 \pm 80 18.7 \pm 6.2 29.5 \pm 25.6					
Normal 190-270 80-150					30

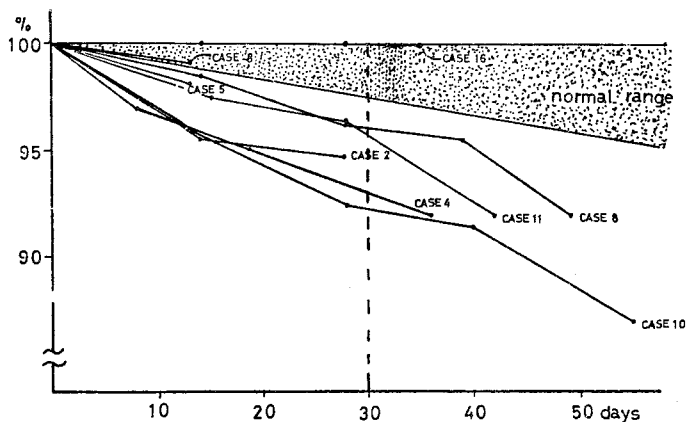


Fig. 3. ^{59}Fe whole body counting.

Table 3 に血清鉄 (SI), 不飽和鉄結合能 (UIBC), 総鉄結合能 (TIBC), ヘマトクリット値 (Ht), 鉄飽和率を示す。

血清鉄 (正常値 80~150 $\mu\text{g/dl}$), 不飽和鉄結合能 (正常値 190~270 $\mu\text{g/dl}$) はともに平均値では 81 ± 59 $\mu\text{g/dl}$, 228 ± 115 $\mu\text{g/dl}$ と正常範囲に入っているが, 血清鉄は, Case 9 のごとく 18 $\mu\text{g/dl}$ をはじめとして, 正常以下が14例 (70%) を占めており鉄欠乏状態を示すものが多い。

Fig. 4 に鉄飽和率とヘマトクリット値の関係を示したが, 鉄飽和率30%以下の症例はヘマトクリット値は平均 $17.1 \pm 6.3\%$ (最低 9.5%, 最高 35%) であり鉄飽和率30%以上の症例の平均 $22.7 \pm 4.1\%$ (最低 18.5%, 最高 29%) に比し有意に低かった。

(5) Androgen, anabolic steroid 剤の投与

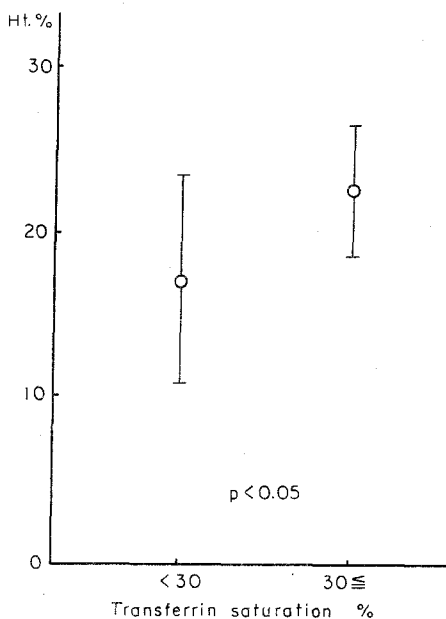


Fig. 4. Relationship between transferrin saturation and hematocrit.

Testosterone (Testoviron-depot®) および methenolone enanthate (Primobolan-depot®) の使用成績を Table 4 に示した。Testosterone の投与は1971~1972 年におこなった成績であるが $1,121 \pm 1,008$ ml/month/patient の輸血量を要していたもので使用後は 221 ± 247 ml/month/patient と著明に減少した。しかしトランス・アミナーゼの上昇を認める例があったので, より男性化作用の少ない methenolone enanthate 投与に変更した。この使用によって使用前に必要とした輸血量 91 ± 194 ml/month/patient は使用後は必要としなくなった。

副作用として前記のごとくトランス・アミナーゼの上昇を認めるものがあったが, その上昇は最高 GOT

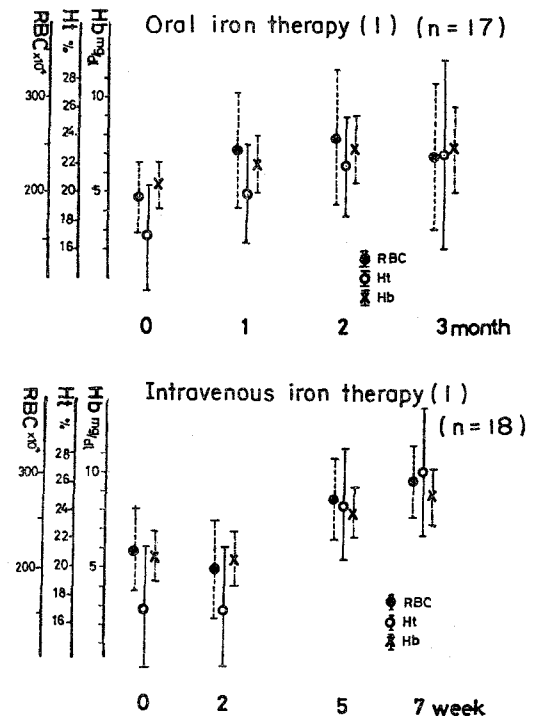


Fig. 5. Hematological response to iron therapy.

Table 4. Clinical results in the Testoviron-Depot group and the Primobolan-Depot group.

Hematocrit (%)		Hemoglobin (g/dl)		Blood trans. (ml/month)		GOT (mU/ml)		GPT (mU/ml)	
Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
(I) Testoviron-Depot® (n=6)									
18.1	18.2	7.0	6.9	1121	221	67.6	81.2	44.4	31.1
±2.2	±3.5	±0.4	±0.7	±1008	±247	±81.2	±21.7	±20.0	±17.7
(II) Primobolan-Depot® (n=11)									
17.4	17.8	6.5	6.5	91	0	76.0	86.1	24.2	18.5
±3.0	±2.9	±1.0	±1.1	±164	±0	±27.5	±25.9	±9.4	±7.1

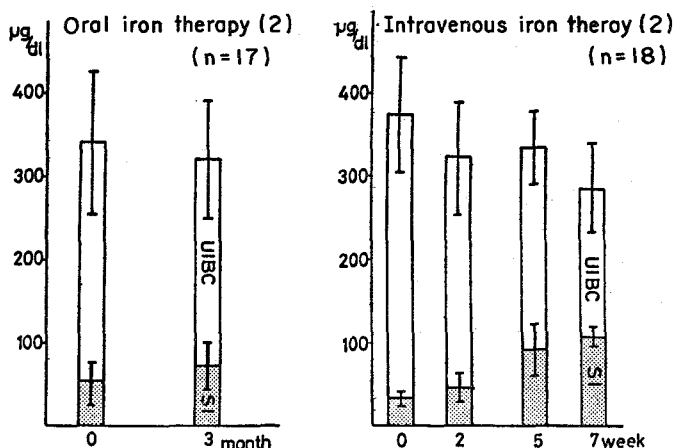


Fig. 6. Hematological response to iron therapy.

で 155 mU/ml 程度, GPT で 32 mU/ml であった。その他の肝機能に変化なくまた投与中止により約 4 週間で正常にまで低下するものが大部分であり, 肝実質性病変を示すものではないと考えられたが, GOT, GPT が上昇する時点で投与を中止してきた。その後は鉄剤投与を主体としたためにこれらの androgen の使用頻度は減少してきたが, 1977 年以後は血清鉄, 不飽和鉄結合能測定により鉄欠乏性因子の著明でないが貧血の改善をみない症例に対し *epithioandrostanol* (Thiodrol®) の投与を試みている。現在まで症例数が多くなくその作用効果の発現に少なくとも 2 カ月, 遅いものでは 1 年以上を要する症例があり, 効果判定は難しいが 10% 以上のヘマトクリット値の上昇を認めた症例もあり, 一方トランス・アミナーゼの上昇も認めていないので有効な薬剤との印象を受けている。これに関しては症例数の増加をまって別の機会に発表する予定である。

(6) 鉄剤投与

経口鉄剤, 静注鉄剤投与の成績を Fig. 5, 6 に示す。赤血球数, ヘマトクリット値, ヘモグロビン量, 血清鉄, 不飽和鉄結合能を順に述べるが, 経口鉄剤投与前は $192 \pm 36 \times 10^4/\text{mm}^3$, $17.1 \pm 3.8\%$, $5.4 \pm 1.2 \text{ mg/dl}$, $48 \pm 26 \mu\text{g/dl}$, $293 \pm 87 \mu\text{g/dl}$ であり, 210 mg/day の鉄剤内服 3 カ月後は $243 \pm 82 \times 10^4/\text{mm}^3$, $22.8 \pm 7.1\%$, $7.4 \pm 2.5 \text{ mg/dl}$, $77 \pm 31 \mu\text{g/dl}$, $243 \pm 76 \mu\text{g/dl}$ と貧血の改善をみた。静注鉄剤投与前はおおの $220 \pm 38 \times 10^4/\text{mm}^3$, $17.2 \pm 4.2\%$, $5.5 \pm 1.3 \text{ mg/dl}$, $28 \pm 9.5 \mu\text{g/dl}$, $350 \pm 65 \mu\text{g/dl}$ であったが, $80 \sim 120 \text{ mg/week}$ の鉄剤静注 7 週後には $289 \pm 36 \times 10^4/\text{mm}^3$, $26.8 \pm 4.4\%$, $8.8 \pm 1.5 \text{ mg/dl}$, $109 \pm 12 \mu\text{g/dl}$, $175 \pm 57 \mu\text{g/dl}$ と改善した。すなわち経口剤または静注剤の投与で赤血球数, ヘマトクリット値, ヘモグロビン量はともに増加し,

血清鉄の増加, 不飽和鉄結合能の減少を認め鉄欠乏性貧血の改善をみた。しかし経口剤に比し静脈剤は貧血の改善が急速であり, かつ充分なものが認められた。なおこの間副作用は全く認めなかった。

考 察

慢性腎不全時の貧血の原因については第 1 に erythropoiesis の低下がある。これは腎での erythropoietin の産生低下が主因とされており慢性腎不全患者での血中 erythropoietin は測定不可能な程, 低値を呈することが多いとされている (Gurney ら, 1958⁶⁾, Gallagher ら, 1959⁷⁾, Brown, 1965⁸⁾, Mirand, 1968⁹⁾)。しかし透析は必要としない程度の腎不全状態の症例の 18% は測定可能とする報告 (Naets ら, 1968¹⁰⁾) もあり, さらに腎不全患者で高血圧, 感染または移植のために両腎摘術をおこなった場合に貧血の管理がきわめて困難になることを考えると腎不全患者でも erythropoietin 産生が全く消失しているわけではないと考えられる。Ferrokinetics をみても腎不全では PIT (血漿鉄交代率) は正常ないし低下しているが, 腎不全以外の疾患で同程度の貧血患者に比べると 3~4 倍になっているという (Finch ら, 1970¹¹⁾)。量的な erythropoiesis を表わすために erythroid (erythrocyte) iron turnover (EIT) が用いられ $\text{PIT} \times \% \text{RCU}$ の積で表現される。腎不全ではこの EIT が低値を示し, 腹膜灌流, 血液透析を開始すると早期に改善されている (Eschbach ら, 1970¹²⁾)。われわれのおこなった ferrokinetic pattern をみるとほとんど正常範囲に入っており, EIT すなわち $\text{PIT} \times \% \text{RCU}$ も正常になっていることを考えると, 充分な透析をおこなえば erythropoiesis は改善されることがうかがわれる。

In vivo organ localization of ^{59}Fe (体表面計測) を

みてみると血液透析患者では2つの型があるとの報告 (Eschbach ら, 1967¹³⁾) がある。多くの場合は正常の型を示し, transferrin 結合 ^{59}Fe の75~80%はまず erythroid precursor (骨髓部) に取り込まれ、その後、循環赤血球内に現われてくる。これが14日目の%RCU と相関する。Reticuloendothelial system (肝、脾など) には少量の ^{59}Fe しか取り込まれない。今回の検討では全例この型を呈していた。一方 poor erythropoiesis の患者では transferrin 結合 ^{59}Fe は erythroid precursor には利用されることは少なく、肝臓の実質細胞に直接取り込まれ貯蔵される。透析により erythroid function が改善されれば、第2の型も第1の正常型に変化するという。今回検討した症例は安定期の血液透析患者を選んだため、全例正常の型に近いものであったと考えられる。

腎不全時の貧血の原因の第2は血液喪失である。これには溶血および血液の体外喪失が考えられる。赤血球寿命は腎不全時には短縮していることが多く、慢性腎不全患者の赤血球を正常者に輸血すると赤血球寿命は延長し、逆に正常赤血球を腎不全患者に輸血すれば短縮するために血球外因子 (extra-corporeal factor) が溶血の原因と考えられている (Desforgas ら, 1958¹⁴⁾)。また ^{51}Cr を用いた ferrokinetics で ^{51}Cr は肝、脾にとり込まれないことから考えるとこの溶血は intravascular phenomenon と考えられている (Eklund ら, 1971¹⁵⁾)。この赤血球寿命は現在の臨床レベルで測定しうる代謝産物には関係しないようであるが、BUN が 100 mg/dl 以上になると短縮するとの報告が多い (Kuroyanagi, 1961¹⁶⁾, Loge ら, 1958¹⁷⁾, Shaw, 1967¹⁸⁾)。この溶血因子が何であるかは不明であるが、分泌される物質ではなく、腎で代謝できなくなった物質 (たとえば methylguanidine など) であろうとする考えもある (Muirhead ら, 1963¹⁹⁾, Baker ら, 1971²⁰⁾)。血液透析患者における今回の研究でも赤血球寿命は短縮しており、血液透析によっても正常にまでは改善しないものと考えられる。一方腹膜灌流をおこなっている慢性腎不全患者では症例数は少ないが赤血球寿命はそれほど短縮しないとの報告 (Kurtides ら, 1964²¹⁾) もあり、腹膜灌流の方が血液透析に比し中分子量物質の除去能が大であることから考えれば溶血因子は guanidine 誘導体などのいわゆる中分子量物質 (Babb ら, 1972²²⁾) と考えられる。

さらに血液透析自体の合併症として起こる赤血球損傷(溶血)があり、3つの機序が考えられている。まず機械的溶血であり、血液透析時に 200 ml/min 以上の血流を得るために血液ポンプを使用する。血液ポンプの

力が 3,000 dynes/cm² 以上になると溶血を起こすとされているが (Nevaril ら, 1968²³⁾)、臨床的に使用されている血液ポンプはこれ以下であり、溶血を亢進させることはあまりないとも考えられる。しかし赤血球膜の脂質の脱落や滲透圧脆弱性、幼若細胞の老化など sublethal damage が溶血促進の一因子となっていることは考えられる (Indeglia ら, 1968²⁴⁾, 1970²⁵⁾, Bernstein, 1971²⁶⁾)。次いで酸化剤による赤血球破壊がある。血液透析時に使用する灌流液への銅 (Manzler ら, 1970²⁷⁾)、硝酸塩 (Carlson ら, 1970²⁸⁾)、クロラミン (Eaton ら, 1973²⁹⁾) などの混入が原因となる。これらは酸化剤として働き hemoglobin を methemoglobin に変えて溶血を起こすとされている。濃縮灌流液を稀釈する際に水道水を用い、次いで脱イオン水に変更したところ、赤血球寿命の改善をみ、逆に再度水道水に変更すると悪化したとの報告 (Yawata ら, 1972³⁰⁾) がある。また水道水中のクロラミンは前述の methemoglobin 形成とともに hexose-monophosphate shunt の障害も起こすため溶血をきたす。クロラミンは煮沸やチャコール・フィルター利用で除去できるが、逆滲透装置を用いても除去できず、灌流液中にアスコルビン酸を加えれば貧血の改善をみるとの報告がある (Kjellstrand ら, 1974³¹⁾)。

第3の因子として熱障害がある。これは灌流液の過熱で熱的赤血球障害すなわち球状赤血球化や滲透圧脆弱性、赤血球破壊を起こし、溶血するものである (Fortner ら, 1970³²⁾, Berkes ら, 1975³³⁾, Hecht ら, 1975³⁴⁾, Bear, 1976³⁵⁾)。Berkes ら³³⁾によれば血流 200~300 ml/min の場合 10~15分で循環血液全量が1分間高熱 (47~51°C またはそれ以上) にさらされ溶血が起こるといふ。Fortner ら³²⁾の例では死亡に致っている。この3つの原因の他に最近では透析に広く使用されているホルマリンが溶血を起こすとの報告 (Orringer ら, 1976³⁶⁾) もある。これらの対策として血液ポンプ使用は避け得ないとしても、濃縮灌流液稀釈には純水装置を完備させ、透析装置灌流液供給装置の点検保全に留意せねばならない。われわれの施設ではこれらのことはもちろん、ホルマリン使用時の患者の不快感、熱発なども考え合わせ、ホルマリン消毒の透析器は現在では原則的に使用せず、エチレン・オキシド・ガス滅菌をしたものを十分に洗浄して使用するようにしている。

その他薬剤による溶血も考えられる。sulfa 剤 (Eklund ら, 1971³⁷⁾) や alphanemethyldopa (Carstairs ら, 1966³⁸⁾)、cephalothin (Molthan ら, 1967³⁹⁾, Jeannet ら, 1976⁴⁰⁾)、penicillin (Petz ら, 1966⁴¹⁾, Dove ら, 1975⁴²⁾) などで溶血をみることがあり、腎

不全時には蓄積をきたしやすいことなども考え、これら薬剤の乱用は避けるべきである。

その他高度の低リン血症が起これば、とくに 1 mg/dl 以下になれば赤血球内の ATP の減少をきたし、溶血の原因となりうる (Jacob ら, 1971⁴³), Lichtman ら, 1971⁴⁴)。また hypersplenism による貧血が考えられることもあり、赤血球寿命が10日以下になる場合には脾摘除術の適応であるとする意見もある。

血液の体外喪失については、腎不全時には gastrin が高値を示し (Korman ら, 1972⁴⁵), Taylor ら, 1976⁴⁶)、かつ胃酸分泌亢進となり (McConnell ら, 1975⁴⁷)、胃十二指腸の潰瘍・糜爛が多く、かつ血液透析でヘパリンを使用するため、胃腸管出血などの異常出血も稀ではなく定期的潜血反応などの検査が必要である。また腎不全患者の25%は可逆的な血小板機能障害による異常出血により鉄欠乏が起これるとされている (Castaldi ら, 1966⁴⁸)。この血小板機能障害は guanidinosuccinic acid の増加が関係するといわれており透析が充分におこなわれれば guanidin 誘導体レベルも低下し血小板機能障害は改善され (Horowitz, 1970⁴⁹), Rabiner, 1972⁵⁰) 適正透析の重要性がここでも強調される。

血液透析患者の血液喪失はもちろんシャントの合併症としての出血もあるが、主として透析装束そのものによるものが主体である。すなわち、血液回路のトラブルや「リーク」、透析器への残血、検査用採血などである。透析器への残血は1回に 4~20 cc の残血をみるとの報告がある (Lindsay ら, 1973⁵¹)。以前われわれの施設ではヘモグロビン法を用いてスタンダード・キール透析器の残血量を測定したが1回につき 25~30 cc の残血をみた。これに週一回の採血を加えると、週3回の透析患者では理論的には月に約 450 cc の血液喪失となり鉄の喪失はかなりの大量になる。一カ月の鉄バランスを考え Table 5 に示す。成人男子では皮膚より失われる鉄量は1日 0.5~1 mg とされ、また食事からの鉄は実際に摂取量より測定し、その腸管よりの吸収率は鉄欠乏状態では増加するが欠乏状態が改善されれば正常または低下していると考えられる。腎不全時の鉄吸収能は低下しているとの報告 (Adamson

ら, 1968⁵²) や増加しているとの報告 (Comty ら, 1968⁵³), Brozovich ら, 1971⁵⁴) があり、われわれの成績も低下をみており一定していないが、かりに正常であると考えて、腸管での吸収が10%であるとした。Table 5 に示すごとく週3回の透析患者では1カ月間に 109 mg, 週2回の場合には 82 mg の負のバランスとなる。これから考えれば年間約 1 g の鉄欠乏となり、その他シャントの合併症などを考えれば年間で 1~2 g の欠乏となる。なお透析膜を介しての鉄の喪失はないとされている (Lawson ら, 1971⁵⁵)。ただし最近では透析器の改善により残血量は1回 5~10 ml となっており、上の計算値よりは少ないと考えられるが年間 1 g の欠乏は実際に起こっていると思われる。

貧血の治療に関しては、まず第一に充分なる透析をおこなうことである。これは頻回、長時間の透析が、貧血に対して効果をみたとの報告はないが、いわゆる適正透析により erythropoiesis の改善をみることは充分に考えられる。われわれの施設でも前述のごとく BUN 80~100 mg/dl 以下, creatinine 15 mg/dl 以下に腎不全状態をコントロールするということで、ある程度貧血の改善を得ている。

また充分なる蛋白の摂取も重要である。すなわち葉酸 (Siddiqui ら, 1970⁵⁶)、histidin (Kopple ら, 1973⁵⁷)、tryptophan (Gulyassy ら, 1968⁵⁸) などは erythropoiesis に働き、透析により1回 6~8 g のアミノ酸が灌流液中に出てしまうとの報告もあり (McGale ら, 1972⁵⁹), Kopple ら, 1973⁶⁰) これらを充分に摂取することは重要である。

次いで erythropoiesis の改善を計るために androgen, anabolic steroid の投与がある。Androgen の作用は腎および腎外の erythropoietin の産生を促進するとともに (Shaldon ら, 1971⁶¹), Eschbach ら, 1973⁶²)、骨髓に直接作用することも考えられている。われわれの施設でも前述のごとく1970~1973年にかけて androgen, anabolic steroid 投与をおこない、ある程度の効果をあげたが、副作用としてトランス・アミナーゼの上昇を認めた症例があり GOT 100 mU/ml, GPT 50 mU/ml を上限として投与をおこなった。このトランス・アミナーゼ上昇は薬剤投与と中止とともに

Table 5. Calculation of monthly iron balance.

Group	Dialysis loss (mg/M)	Loss from skin etc. (mg/M)	Dietary intake (mg/M)	Absorbed iron (mg/M)	Iron balance (mg/M)
II	88	20	260	26	-82
III	115	20	260	26	-109

(II, III: two or three hemodialyses in a week)

正常化した。しかし最近では androgen の誘導体である epithioandrostanol を試用しているが、これはトランス・アミナーゼ上昇を認めておらず、鉄欠乏性貧血の因子の少ない症例にはとくに有効であると考え投与をおこなっている。

その他 erythropoiesis を改善させる補助療法としてコバルト剤がある。古くより用いられておりある程度の効果はあるが胃腸症状などの問題が多いようである (Gardner, 1953⁶³)。

鉄欠乏性貧血の因子は前述のごとく長期透析患者では大きく、これに対し鉄剤の投与は当然考えられるものであり、われわれの施設でも ferrokinetics, 血清鉄, 鉄飽和率などの測定で鉄欠乏状態が考えられる症例に対しては、血清鉄, 鉄飽和率が正常になりこれが1～2カ月続くまで鉄剤投与をおこなっている。これにより著明な効果を得ているが、経口剤に比し静注剤はその改善の程度が急速であり1カ月以内にその改善の反応をみ、かつ十分な効果を認めている。経口剤の投与は容易ではあるが、胃腸症状を呈するものがあり、また血液喪失が鉄吸収を越える場合に貯蔵鉄が増加しないという欠点がある (Brozovich ら, 1971⁶⁴), Wallace, 1971⁶⁴)。しかし逆に貯蔵鉄の補給が充分になると鉄

吸収は抑制されることが考えられ、血清鉄, 鉄飽和率の測定を頻回におこなう必要がない利点もある。またまれに患者が服用を怠けている場合もあり注意が必要である。静注剤の投与は急速な貧血の改善をみるが、欠点として2週間に1回位の頻回の血清鉄などの測定を要し、投与過多になる危険性があることを常に注意する必要がある、まれにアナフィラキシー・ショックをきたす症例があるという。われわれの経験では現在まで関連病院を含めて約40名の症例に静注投与をおこなってきたが、とくに合併症は認めず貧血の急速な改善をみ、ヘマトクリット値も最高46%と正常人と同等にまで改善した例もある。一度上昇し中止した後や鉄欠乏性貧血を呈していない患者も含めて1カ月の必要量とし 40～80 mg の鉄剤を維持量として経静脈的に投与をおこなう必要があると考えている。

最後に当施設における貧血に対する対策と貧血の状態の概略を述べる。Fig. 7 に示したが1970年ごろまではヘマトクリット値を20%前後に保つために 1,200 ml/month/patient 程度の大量の輸血を要していた。それ以後はいわゆる適正透析を心がけ充分な透析をおこなうとともに、androgen, anabolic steroid, また経口鉄剤投与などをおこない1973年以降は原則として輸

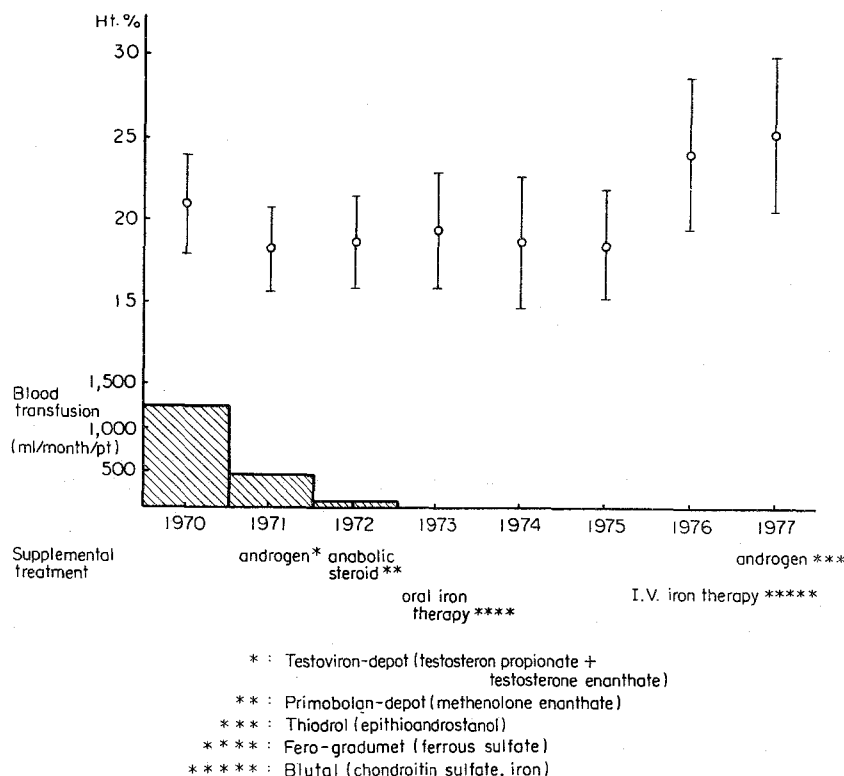


Fig. 7. Blood transfusion and hematocrit.

血を必要としなくなってきた。しかし GOT, GPT の上昇をみる症例もあり肝炎発生とまぎらわしいこともあり、1975年よりは鉄剤静注をおこない、1977年以後は *epithioandrostanol* の併用をおこなってヘマトクリット値を平均25%に保ちうる状態となってきた。しかし透析歴10年の症例でこれらの投与でもヘマトクリット値が20%以上に保ちがたい症例もあり、また骨髓機能障害も否定できない症例もあり、70歳以上の症例の場合もその貧血の改善傾向が遅いことなどもあり、これで腎不全時の貧血がすべて解決したとはいえない。大量の出血や呼吸困難などがない限り、輸血をおこなわず適正透析および高蛋白食、補助療法などでヘマトクリット値を平均25%にまで改善しうようになったのは著しい進歩であるといえる。

結 語

慢性血液透析患者20名に対し鉄代謝、赤血球寿命、血清鉄の測定をおこない、貧血の原因を調べるとともに当施設でおこなった対策について述べた。

1. 鉄代謝そのものはほとんど正常範囲にあり、赤血球寿命は短縮し、血清鉄は低下を示すものが多く、透析患者の貧血には、鉄欠乏性、再性不良性、溶血性の3つの要素が混在しているが、鉄欠乏性貧血のものが多かった。

2. 鉄欠乏性貧血は比較的容易に補正できるものであり血清鉄、鉄飽和率の測定をおこない鉄欠乏性因子が考えられるものに対し鉄剤の経口、静脈内投与をおこない著効を得た。

3. 現在維持量として 40~80 mg/month の鉄剤の静注をおこなっているが有効である。

4. その他の補助療法として *androgen*, *anabolic steroid* の投与をおこないある程度の効果があった。

5. 現在では *epithioandrostanol* 投与をおこなっているがトランス・アミナーゼの上昇もなく肝障害、とくに肝炎早期発見の上でも、貧血に対する効果は良好である。

6. 貧血を改善させるためには、いわゆる適正透析を心がけ、充分な透析をおこなうことが第一に必要であり、充分なる蛋白質の摂取とともに上述のごとき補助療法をおこなえば効果を得ることができ、全く輸血をおこなわずともヘマトクリット値平均25%という成績を得た。

稿をおえるにあたり、恩師人工腎室室長沢西謙次博士の御指導、御校閲に深甚の謝意を表わします。鉄代謝の測定に関し絶大な御指導・御協力をいただいた京大内科第Ⅰ講座刈米重夫博士、佐藤道明博士に感謝致します。またご協力をいた

だいた人工腎室の伊東三喜雄（現在京都市立病院泌尿器科）、原 晃、川村寿一、岡部達士郎、細川進一諸先生に心から感謝の意を表わします。

文 献

- 1) 永井清保：赤血球寿命。総合臨牀, **18**: 1,617, 1969.
- 2) Huff, R. L., Elmlinger, P. J., Garcia, J. F., Oda, J. M., Cockrell, M. C. and Lawrence, J. H.: Ferrokinetics in normal persons and in patients having various erythropoietic disorders. J. Clin. Invest., **30**: 1,512, 1951.
- 3) 刈米重夫, 佐藤道明, 藤森克彦, 三木昌宏, 内田立身, 脇坂行一, 中島言子：放射性鉄 ^{59}Fe を用いる血清不飽和鉄結合能測定の検討—第3報。レンジンストリップ法による方法, *Radioisotopes*, **22**: 19, 1973.
- 4) 伊東三喜雄, 沢西謙次, 川村寿一, 山下喬世, 岡部達士郎, 細川進一, 大上和行, 土屋正孝：長期血液透析患者の貧血（第1報）—長期血液透析患者におけるテストピロン・デボールの使用経験。日独医報, **18**: 249, 1973.
- 5) 伊藤三喜雄, 土屋正孝, 山下喬世, 岡部達士郎, 細川進一, 大上和行, 川村寿一, 沢西謙次：長期血液透析患者の貧血（第Ⅱ報）—*Anabolic steroid* の効果。日独医報, **18**: 256, 1973.
- 6) Gurney, C. W., Jacobson, L. O. and Goldwasser, E.: The physiologic and clinical significance of erythropoietin. *Ann. Intern. Med.*, **49**: 363, 1958.
- 7) Gallagher, N. I., McCarthy, J. M., Hart, K. T. and Lange, R. D.: Evaluation of plasma erythropoietic-stimulating factors in anemic uremic patients. *Blood*, **14**: 662, 1959.
- 8) Brown, R.: Plasma erythropoietin in chronic uraemia. *Br. Med. J.*, **2**: 1,036, 1965.
- 9) Mirand, E.A.: Renal and extrarenal relations to erythropoietin production in animals and man. *S. Afr. Med. J.*, **42**: 462, 1968.
- 10) Naets, J. P., Wittek, M., Toussaint, C. and Van Geertruyden, J.: Erythropoiesis in renal insufficiency and in anephric man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **149**: 143, 1968.
- 11) Finch, C. A., Deubelbeiss, K., Cook, J. D., Eschbach, J. W., Harker, L. A., Funk, D. D., Marsaglia, G., Hillman, R. S., Slichter, S., Adamson, J. W., Ganzoni, A. and Giblett,

- E. R.: Ferrokinetics in man. *Medicine*, **49**: 17, 1970.
- 12) Eschbach, J. W., Adamson, J. W. and Cook, J. D.: Disorders of red blood cell production in uremia. *Arch. Intern. Med.*, **126**: 812, 1970.
- 13) Eschbach, J. W., Jr., Funk, D., Adamson, J. W., Kuhn, I., Scribner, B. H. and Finch, C. A.: Erythropoiesis in patients with renal failure undergoing chronic dialysis. *N. Engl. J. Med.*, **276**: 653, 1967.
- 14) Desforges, J. F. and Dawson, J. P.: The anemia of renal failure. *Arch. Intern. Med.*, **101**: 326, 1958.
- 15) Eklund, S., Johansson, S. V. and Strandberg, O.: Anemia in uremia. *Acta Med. Scand.*, **190**: 435, 1971.
- 16) Kuroyanagi, T.: Anemia associated with chronic renal failure with special reference to kinetics of erythron. *Acta Haematol. Jap.*, **24**: 48, 1961.
- 17) Loge, J. P., Lange, R. D. and Moore, C. V.: Characterization of the anemia associated with chronic renal insufficiency. *Am. J. Med.*, **24**: 4, 1958.
- 18) Shaw, A. B.: Haemolysis in chronic renal failure. *Br. Med. J.*, **1**: 213, 1967.
- 19) Muirhead, E. E. and Jones, F.: Renoprival hemolysis and its prevention by renal tissue. *Blood*, **22**: 272, 1963.
- 20) Baker, L. and Marshall, R.: A reinvestigation of methylguanidine concentrations in sera from normal and uraemic subjects. *Clin. Sci.*, **41**: 563, 1971.
- 21) Kurtides, E. S., Rambach, W. A., Alt, H. L. and DelGreco, F.: Effect of hemodialysis on erythrokinetics in anemia of uremia. *J. Lab. Clin. Med.*, **63**: 469, 1964.
- 22) Babb, A. L., Farrell, P. C., Uvelli, D. A. and Scribner, B. H.: Hemodialyzer evaluation by examination of solute molecular spectra. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, **18**: 98, 1972.
- 23) Nevaril, C. G., Lynch, E. C., Alfrey, P., Jr. and Hellums, J. D.: Erythrocyte damage and destruction induced by shearing stress. *J. Lab. Clin. Med.*, **71**: 784, 1968.
- 24) Indeglia, R. A., Shea, M. A., Forstrom, R. and Bernstein, E. F.: Influence of mechanical factors on erythrocyte sublethal damage. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, **14**: 264, 1968.
- 25) Indeglia, R. A. and Bernstein, E. F.: Selective lipid loss following mechanical damage. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, **16**: 37, 1970.
- 26) Bernstein, E. F.: Erythrocyte metabolism following surface induced injury. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, **17**: 386, 1971.
- 27) Manzler, A. D. and Schreiner, A. W.: Copper-induced acute hemolytic anemia. A new complication of hemodialysis. *Ann. Intern. Med.*, **73**: 409, 1970.
- 28) Carlson, D. J. and Shapiro, F. L.: Methemoglobinemia from well water nitrates: A complication of home dialysis. *Ann. Intern. Med.*, **73**: 757, 1970.
- 29) Eaton, J. W., Kolpin, C. F., Swofford, H. S., Kjellstrand, C. M. and Jacob, H. S.: Chlorinated urban water: A cause of dialysis-induced hemolytic anemia. *Science*, **181**: 463, 1973.
- 30) Yawata, Y., Kjellstrand, C., Buselmeier, T., Howe, R. and Jacob, H.: Hemolysis in dialyzed patients: Tap water-induced red blood cell metabolic deficiency. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, **18**: 301, 1972.
- 31) Kjellstrand, C. M., Eaton, J. W., Yawata, Y., Swofford, H., Kolpin, C. F., Buselmeier, T. J., Von Hartitzsch, B. and Jacob, H. S.: Hemolysis in dialyzed patients caused by chloramines. *Nephron*, **13**: 427, 1974.
- 32) Fortner, R. W., Nowakowski, A., Carter, C. B., King, L. H. and Kneppshield, J. H.: Death due to overheated dialysate during dialysis. *Ann. Intern. Med.*, **73**: 443, 1970.
- 33) Berkes, S. L., Kahn, S. I., Chazan, J. A. and Garella, S.: Prolonged hemolysis from overheated dialysate. *Ann. Intern. Med.*, **83**: 363, 1975.
- 34) Hecht, R., Berkman, P. and Risch, M. E.: Hemolysis from hot dialysate. *Ann. Intern. Med.*, **83**: 902, 1975.
- 35) Bear, R. A.: Thermal hemolysis in hemodialysis. *Ann. Intern. Med.*, **84**: 611, 1976.
- 36) Orringer, E. P. and Mattern, W. D.: Formal-

- dehyde-induced hemolysis during chronic hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* **294**: 1,416, 1976.
- 37) Eklund, S. G., Johansson, S. V. and Strandberg, O.: Anemia in uremia. Hemolysis evaluated by common methods and application of the bilirubin turnover method. *Acta Med. Scand.*, **190**: 435, 1971.
 - 38) Carstairs, K. C., Breckenridge, A., Dollery, C. T. and Worlledge, S. M.: Incidence of a positive direct Coombs test in patients on α -methyldopa. *Lancet*, **2**: 133, 1966.
 - 39) Molthan, L., Reidenberg, M. and Eichman, M.: Positive direct Coombs test due to Cephalothin. *N. Engl. J. Med.*, **277**: 123, 1967.
 - 40) Jeannrt, M., Bloch, A., Dayer, J. M., Farquet, J. J., Girard, J. P. and Cruchaud, A.: Cephalothin-induced hemolytic anemia. *Acta Haemat.*, **55**: 109, 1976.
 - 41) Petz, L. D., Fudenberg, H. H.: Coombs-positive hemolytic anemia caused by penicillin administration. *N. Engl. J. Med.*, **274**: 171, 1966.
 - 42) Dove, A. F. and Thomas, D.J.B.: Haemolytic anemia due to penicillin. *Br. Med. J.*, **684**: 1975.
 - 43) Jacob, H. S. and Amsden, T.: Acute hemolytic anemia with rigid red cells in hypophosphatemia. *N. Engl. J. Med.*, **285**: 1,446, 1971.
 - 44) Lichtman, M. A., Miller, D. R., Cohen, J. J., Waterhouse, C.: Reduced red cell glycolysis, 2, 3-diphosphoglycerate and adenosine triphosphate concentrate, and increased hemoglobin-oxygen affinity caused by hypophosphatemia. *Ann. Intern. Med.*, **74**: 562, 1971.
 - 45) Korman, M. G., Laver, M. C., Hansky, J.: Hypergastrinemia in chronic renal failure. *Br. Med. J.*, **1**: 209, 1972.
 - 46) Taylor, I. L. and Dockray, G. J.: Hypergastrinaemia in renal failure: The biological significance of molecular form of gastrin. *Br. J. Surg.*, **63**: 657, 1976.
 - 47) McConnell, J. B., Stewart, W. K., Thjodleifsson, B. and Wormsley, K. G.: Gastric function in chronic renal failure: effect of maintenance haemodialysis. *Lancet*, **2**: 1,121, 1975.
 - 48) Castaldi, P. A., Rozenberg, M. C. and Stewart, J. H.: The bleeding disorder of uremia. *Lancet*, **2**: 66, 1966.
 - 49) Horowitz, H. I.: Uremic toxins and platelet function. *Arch. Intern. Med.*, **126**: 823, 1970.
 - 50) Rabiner, S. F.: Bleeding in uremia. *Med. Clin. North Am.*, **56**: 221, 1972.
 - 51) Lindsay, R. M., Burton, J. A., Dargie, H. J., Prentice, C.R.M. and Kennedy, A. C.: Dialyzer blood loss. *Clin. Nephrol.*, **1**: 29, 1973.
 - 52) Adamson, J. W., Eschbach, J. W. and Finch, C. A.: The kidney and erythropoiesis. *Am. J. Med.*, **44**: 725, 1968.
 - 53) Comty, C. M., McDade, D. and Kaye, M.: Anemia and iron requirements of patients treated by maintenance hemodialysis. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, **14**: 426, 1968.
 - 54) Brozovich, B., Cattell, W., Cottrill, M.F., Gwyther, M. M., McMillan, J. M., Malpas, J. S., Salsbury, A. and Trott, N. G.: Iron metabolism in patients undergoing regular dialysis therapy. *Br. Med. J.*, **1**: 695, 1971.
 - 55) Lawson, D. H., Boddy, K., King, P. C., Linton, A. L., Will, G.: Iron metabolism in patients with chronic renal failure on regular dialysis treatment. *Clin. Sci.*, **41**: 345, 1971.
 - 56) Siddiqui, J., Freeburger, R. and Freeman, R. M.: Folic acid, hypersegmented polymorphonuclear leucocytes and the uremic syndrome. *Am. J. Clin. Nutr.*, **23**: 11, 1970.
 - 57) Kopple, J. D. and Swendseid, M.: Histidine deficiency anemia in renal failure. *Clin. Res.*, **21**: 693, 1973.
 - 58) Gulyassy, P. F., Peters, J. H., Lin, S. C. and Ryan, P. M.: Hemodialysis and plasma amino acid composition in chronic renal failure. *Am. J. Clin. Nutr.*, **21**: 565, 1968.
 - 59) McGale, E. H. F., Pickford, J. C. and Aber, G. M.: Quantitative changes in plasma amino acids in patients with renal disease. *Clin. Chem. Acta*, **38**: 395, 1972.
 - 60) Kopple, J. D., Swendseid, M. E., Shinaberger, J. H. and Umezawa, C. Y.: The free and bound amino acids removed by hemodialysis. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, **19**: 309, 1973.
 - 61) Shadon, S., Patyna, W. D., Kaltwasser, P., Werner, E., Koch, K. M. and Schoeppe, W.

- E.: The use of testosterone in bilateral nephrectomized dialysis patients. Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, 17: 104, 1971.
- 62) Eschbach, J. W., Adamson, J. W.: Improvement in the anemia of chronic renal failure with fluoxymesterone. Ann. Intern. Med., 78: 527, 1973.
- 63) Gardner, F. H.: The use of cobaltous chloride in the anemia associated with chronic renal disease. J. Lab. Clin. Med., 41: 56, 1953.
- 64) Wallace, M. R.: The effect of oral iron on the anemia of patients on maintenance hemodialysis. N. Z. Med. J., 74: 167, 1971.

(1978年4月24日受付)

炎症と出血に

抗プラスミン剤

トランサミン[®]

Transamin[®] 一般名 Tranexamic acid

【適応症】

- 全身性線溶亢進が関与すると考えられる出血傾向。(白血病、再生不良性貧血、紫斑病など、および手術中・術後の異常出血)
 - 局所線溶亢進が関与すると考えられる異常出血。(肺出血、鼻出血、性器出血、腎出血、前立腺手術中・術後の異常出血)
 - 下記疾患における紅斑・腫脹・瘙痒などの症状
湿疹およびその類症、蕁麻疹、薬疹・中毒疹。
 - 下記疾患における咽頭痛・発赤・充血・腫脹などの症状
扁桃炎、咽喉頭炎。
 - 口内炎における口内痛および口内粘膜アフター。
- ★用法ならびに使用上の注意は製品添付の説明書をご参照ください。



第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋三丁目14番10号